

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA NOGUEIRA NACCER

ISADORA CAMBRUZZI

Isotretinoína: novas facetas de utilização

Duque de Caxias

2020

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA NOGUEIRA NACCER

ISADORA CAMBRUZZI

Isotretinoína: novas facetas de utilização

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina

Orientador: Professor Bruno Eduardo Moraes Nunes

Duque de Caxias

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO - NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

N118i Naccer, Bárbara Nogueira.
 Isotretinoína: novas facetas de utilização / Bárbara Nogueira Naccer,
 Isadora Cambruzzi. – Duque de Caxias, 2020.
 40 f. : il. ; 30 cm.

 Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade
 do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde,
 2020.
 “Orientador: Prof. Bruno Eduardo Morais Nunes”.
 Referências: f. 36-39.

 1. Medicina. 2. Dermatologia. 3. Isotretinoína. 4. Uso Off-Label. 5.
 Retinóides. I. Cambruzzi, Isadora. II. Nunes, Bruno Eduardo Morais. III.
 Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD - 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA NOGUEIRA NACCER

ISADORA CAMBRUZZI

Isotretinoína: novas facetas de utilização

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2020

Duque de Caxias

2020

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a nossa família, que nos ofereceram todo o apoio e suporte para alcançarmos nossos sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus pela vida e a força para concluir esse ciclo.

Agradecemos também, aos nossos pais, que sempre nos motivaram, apoiaram e ensinaram que uma das coisas mais importante na vida é o estudo.

Agradecemos a todos bons professores, com os quais durante esta graduação muito aprendemos e nos ajudaram a perceber que fizemos a escolha certa.

Agradecemos em especial ao nosso orientador Bruno pelo trabalho, paciência, incentivo e por sempre estar disponível para cessar nossas dúvidas e nos auxiliar.

EPÍGRAFE

Viva como se fosse morrer amanhã, mas aprenda como se fosse viver pra sempre.

Mahatma Ghandi

RESUMO

Introdução: A isotretinoína possui notórias propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antineoplásicas e, certamente, algumas ações ainda desconhecidas. Tais características fizeram que a implementação *off-label*, da substância, fosse expandida para o uso em mais de 50 doenças dermatológicas não acneicas. **Objetivos:** Avaliar os benefícios clínicos da terapêutica com o retinoide em outras patologias, além da sua indicação clássica e estimar o conhecimento dos possíveis prescritores a cerca desta. **Métodos:** Decorreu-se de uma revisão bibliográfica, não sistemática, sobre o tema, a partir de revistas acadêmicas científicas, em adjunto com o livro Azulay Dermatologia, uma das principais referências da área no Brasil. Foi verificada, também, a bula oficial da medicação. Com o intuito de complementar os conhecimentos acerca dos usos da substância, foi realizada uma pesquisa apresentando, como público alvo, médicos e estudantes de medicina. **Resultados:** Ao analisar 308 participantes, 77,9% (N=240) eram estudantes de medicina e 22,1% (N=68) médicos. Cerca de 22% dos integrantes já haviam feito o uso da isotretinoína, e destes, 90% com a finalidade de tratar a acne. A faixa etária foi dividida entre 18-24 (58,8%), 25-35 (35,4%) e ≥36 anos (5,8%), mostrando maior predomínio de indivíduos jovens. Apesar de a maioria dos usuários terem apresentado sintomas indesejados, a interrupção da terapêutica foi baixa 7,14% (N=5). Apenas 8,82% dos médicos já receitaram a medicação em estudo, os quais apresentaram o tratamento da acne como principal indicação (37,5%), seguido pela rosácea (25%), anti-age (25%) e, em menor frequência, a hidradenite supurativa (12,5%). Ademais, 91% dos membros da pesquisa afirmaram ter interesse em expandir seus conhecimentos sobre as novas facetas de utilização da substância. **Conclusões:** Documentado por meio da pesquisa realizada com profissionais de saúde, o percentual de médicos participantes que anteriormente receitaram a medicação para usos além da acne, apresentou-se pouco expressiva, no entanto, o interesse em adquirir o saber, a respeito da droga, mostrou-se significativo. Portanto a desconstrução de conceitos prévios e desinformações, acerca da medicação, é de grande importância. Isso ocorre, pois um melhor conhecimento sobre a substância facilitará a prescrição da mesma e poderá melhorar, consideravelmente, a qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, foi avaliada a relevância da compreensão do emprego da isotretinoína, uma vez que este princípio ativo se apresenta como uma nova opção terapêutica para diversas doenças.

Palavras-chave: isotretinoína, *off-label*, retinóides.

ABSTRACT

Introduction: Isotretinoin has notable anti-inflammatory, immunomodulatory, antineoplastic properties and, certainly, some actions still unknown. Such characteristics caused the substance's off-label implementation to be expanded for use in more than 50 non- acne dermatological diseases. **Objectives:** To evaluate the clinical benefits of retinoid therapy in other pathologies, in addition to its classic indication and estimate the knowledge of possible prescribers around it. **Methods:** A non-systematic bibliographic review on the topic was carried out, based on scientific academic journals, in conjunction with the book *Azulay Dermatologia*, one of the main references in the area in Brazil. The official package insert for the medication was also checked. In order to complement the knowledge about the uses of the substance, a research was carried out presenting, as target audience, doctors and medical students. **Results:** When analyzing 308 participants, 77.9% (N = 240) were medical students and 22.1% (N = 68) doctors. About 22% of the members had already used isotretinoin, and of these, 90% with the purpose of treating acne. The age group was divided between 18 -24 (58.8%), 25-35 (35.4%) and ≥ 36 years (5.8%), showing a greater predominance of young individuals. Despite the fact that the majority of users had presented unwanted symptoms, the interruption of therapy was low 7.14% (N = 5). Only 8.82% of doctors have already prescribed the study medication, which presented acne treatment as the main indication (37.5%), followed by rosacea (25%), anti-age (25%) and, to a lesser extent, often, suppurative hidradenitis (12.5%). In addition, 91% of the survey members said they were interested in expanding their knowledge about the new facets of using the substance. **Conclusions:** Documented through research carried out with health professionals, the percentage of participating physicians who previously prescribed medication for uses other than acne, was not very expressive, however, the interest in acquiring knowledge about the drug, proved to be significant. Therefore, the deconstruction of previous concepts and misinformation about medication is of great importance. This is because a better knowledge about the substance will facilitate its prescription and may considerably improve the quality of life of patients. Thus, the relevance of understanding the use of isotretinoin was evaluated, since this active ingredient presents itself as a new therapeutic option for several diseases.

Keywords: isotretinoin, off-label, retinoids.

LISTA DE TABELAS

Gráfico 1 - Grupos de profissionais de saúdes formados ou em formação participantes da pesquisa.....27

Gráfico 2 - Faixa etária do público participante da pesquisa.....28

Gráfico 3 - Público participante da pesquisa e usuários da isotretinoína que interromperam o tratamento.....29

Gráfico 4 - Indicações para a prescrição da isotretinoína pelos médicos participantes da pesquisa.....30

Gráfico 5 - Indicações *off-label* da isotretinoína conhecidas pelo público participante da pesquisa.....31

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	11
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	13
3 – OBJETIVOS	23
3.1 Objetivos Gerais	23
3.2 Objetivos específicos	23
4 – MATEIRAL E MÉTODOS	25
5 – RESULTADOS	27
6 – DISCUSSÃO	32
7 – CONCLUSÃO.....	35
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
9 – APÊNDICES.....	40

1 – INTRODUÇÃO

A isotretinoína, quimicamente conhecida como ácido-13-cis-retinóico, faz parte do amplo grupo de compostos relacionados à vitamina A. Compõe a primeira geração dessas medicações, e é um isômero do ácido retinóico. Sua utilização causou grande revolução no tratamento da acne cística e nodular, já que demonstrou superioridade a todas as outras terapias.¹ Atualmente, há estudos que mostram a sua eficácia também na terapêutica de outras patologias como rosácea, pitíriase rubra pilar, alopecia fibrosante frontal, hidradenite supurativa, ceratose actínica e neoplasias, o que tem gerado muito interesse por parte dos dermatologistas e grande expectativa na prática médica.²

As propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, antineoplásicas e outras ações farmacológicas da droga, apesar de menos conhecidas, levaram à sua implementação *off-label* em mais de 50 doenças dermatológicas não acneicas. Como seu uso está em ascensão, é necessário garantir que ela seja usada corretamente. Diversas utilizações têm se mostrado eficazes em estudos documentados, todavia algumas aplicações não obtiveram tanto sucesso.³ Dessa forma, é importante elucidar que esta medicação está muito além de seu uso padrão e efeitos colaterais. A falta de conhecimento sobre a abrangência dos possíveis empregos terapêuticos, pode levar ao prejuízo no tratamento e cura de doenças clínicas e dermatológica.

Ainda que uma grande gama de possibilidades de reações indesejadas formem um estereótipo em cerca da medicação, poucos são os que acarretam na interrupção do tratamento.⁴ Assim, todos os prescritores devem estar familiarizados com o perfil de efeitos colaterais da droga, nos quais se destacam o ressecamento da mucosa nasal, oral e vaginal, epistaxe, xerofthalmia e blefarconjuntivite.² Também são descritos alterações laboratoriais como elevação de enzimas hepáticas, aumento de colesterol, triglicérides e resistência insulínica, por fim a teratogênese, uma das ações mais temidas. Tendo em vista esses efeitos, a utilização da isotretinoína sofre resistência

por parte de alguns médicos e pacientes, mas, se bem monitorada, torna-se uma droga segura. Dada a natureza da terapia, uma abordagem interprofissional da equipe de saúde é absolutamente necessária, esta metodologia, em conjunto, se aplica a qualquer medicamento, todavia é especialmente indispensável com a medicação em estudo, para alcançar resultados terapêuticos satisfatórios e resolutos para o paciente.

Assim, com o acompanhamento de uma equipe multiespecializada o tratamento se torna mais efetivo, para que possa ser usado em patologias como a pitíriase rubra pilar, na qual vários autores a consideram como primeira linha, sendo superior a outras modalidades de tratamento;³ na alopecia fibrosante frontal, em que atua melhorando o eritema, a descamação e hiperqueratose;⁵ e na rosácea, já que é uma das poucas drogas eficazes nos vários subtipos da doença.⁶ Também em casos de hidradenite supurativa, na qual é importante para reduzir as lesões e facilitar a abordagem cirúrgica.⁷ Na queratose actínica o tratamento visa não apenas destruir lesões individuais, mas também tratar o campo de cancerização, por isso, torna-se importante o uso da isotretinoína.⁸ Por fim, no câncer cutâneo, mostrando que uma das propriedades dos retinóides é a sua capacidade de inibir o crescimento celular e induzir a diferenciação tanto em células normais quanto em neoplásicas, inibindo diretamente a angiogênese; e regulando a apoptose e, assim, atuando na prevenção.²

O presente trabalho irá avaliar as novas aplicabilidades da isotretinoína, que podem alterar o curso de diversas doenças e, como consequência, a qualidade de vida dos pacientes, utilizando as novas facetas de uma droga já regulamentada. Foi desenvolvido através da revisão não sistemática de literatura, em conjunto com uma pesquisa desempenhada por meio da plataforma “Formulários Google”, acerca do conhecimento sobre a medicação, em estudo, por médicos e estudantes de medicina. Dessa forma, pôde ser comparada a quantidade de informações disponíveis com aquelas de domínio dos profissionais da área.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

O filósofo grego Hipócrates de Cós (460-377a.c.) e o explorador escocês David Livingstone (1813–1873) já relatavam a existência de afecções visuais e epiteliais que poderiam ser curadas com a administração de fígado bovino cru. No entanto, ainda não sabiam que se tratava da Vitamina A. O conhecimento da estrutura molecular dessa vitamina foi o marco inicial para a procura por derivados químicos e sintéticos com atividade biológica do retinol. Sporne e colaboradores introduziram o termo retinóide em 1976 para abranger todos os análogos estruturais naturais, bem como os sintéticos dessa vitamina.¹

No ano de 1931, foi definida a estrutura química da vitamina A por Paul Karrer e seus colaboradores, os quais a denominaram de axeroftol, tendo como base sua ação preventiva contra a xeroftalmia, condição que se caracterizava pelo ressecamento e espessamento da conjuntiva. Em 1934, Wald isolou uma substância obtida da retina de um animal cujo nome proposto foi retinina. Entretanto, em 1944, Mortom confirmou, em seus estudos, que esse composto era um aldeído da vitamina A e o denominou de retinaldeído ou retinal. Em 1955, foi sintetizado o ácido 13-cis-retinoico, e sua utilização no tratamento da acne inflamatória grave, iniciou-se em 1976, na Europa e, posteriormente, na América.⁹

Desde a aprovação da FDA (Food and Drug Administration), dos Estados Unidos, em 1982, a isotretinoína afetou drasticamente o campo da dermatologia. Especificamente, revolucionou o tratamento da acne nodular-cística grave.³ O que pouco se sabe, é que os seus usos *off-label* já eram pesquisados desde o seu lançamento, não sendo algo tão recente quanto se imagina, apesar de ainda pouco difundido. Em um artigo publicado no ano de 1980, por Ronald A. Katz, MD já é abordada sua eficácia no tratamento de outras patologias, além da acne como ictiose lamelar, Doença de Darier e pitíriase rubra, e é exposto um relato de caso demonstrando eficácia no tratamento da acantose nigricans.¹⁰

Em 1984, Ward *et al* publicaram o artigo "A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Other Skin Disorders", o qual já aborta a ideia de que a droga, em estudo, poderia ser eficaz não só nas doenças citadas no artigo anterior mas, também, nos casos de rosácea, foliculite por gram-negativos e pitiríase rubra pilar. Além de concluir que, apesar da grande abrangência de efeitos adversos, poucos eram os que de fato levavam a interrupção do uso da isotretinoína. Assim, fica evidente que o potencial de avanço da droga em estudo, já era conhecido há mais de 30 anos.¹¹

No Brasil, houve o início de pesquisas para o uso do medicamento em 1982. Suas propriedades farmacológicas descritas foram a diminuição do tamanho das glândulas sebáceas, conseqüentemente diminuindo a produção de sebo; a inibição da formação e números de comedões; combate ao microrganismo *Cutibacterium acnes*, responsável pelo processo inflamatório cutâneo e pela estimulação da produção de anticorpos.⁹ Seus efeitos adversos relatados são vários, o que torna imprescindível a conscientização do paciente dos riscos de sua utilização.

Após muitos anos de pesquisas, e diversos artigos publicados sobre o assunto, suas propriedades anti-inflamatórias, imunomodulatórias, antineoplásicas e outras propriedades farmacológicas da isotretinoína levaram à sua implementação *off-label* em mais de 50 condições dermatológicas não relacionadas à acne. No entanto, muitos deles ainda são subestimados, mesmo havendo estudos bem documentados.³

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da droga baseia seus efeitos fisiológicos na transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA) através da ligação com os dois tipos existentes de receptores nucleares: receptor do ácido retinóico (RAR) e receptor X do ácido retinóico

(RXR), os quais atuam na transcrição do ácido desoxirribonucleico e são da mesma família dos receptores de cortisol, vitamina D3 e hormônio da tireoide. Por meio da ligação direta do complexo tretinoína-RAR, ocorre a transcrição genica de forma direta, e a forma indireta ocorre através do mecanismo de *down regulation* de alguns genes, que pode estar relacionado a sua ação anti-inflamatória.¹² Após essa ligação, os ribossomos irão sintetizar proteínas responsáveis por fatores de crescimento, oncogênese, matriz de colágeno, produção de sebo, apoptose e imunomodulação.¹³

Essa farmacodinâmica reflete em atividades diidrotestosterona, atenuação da queratose folicular e da comedogênese; aparentemente, por redução da formação e aumento no grau de separação dos corneócitos dentro do ducto pilosebáceo, pela inibição da formação e número de comedões e pela eliminação dos mesmos, quando já maduros; queda do número de *Cutibacterium acnes*, microrganismo envolvido no processo inflamatório da pele e, por fim, atenua o processo inflamatório cutâneo diminuindo a migração de polimorfonucleares e monócitos.⁹

Os diferentes tipos de receptores e formas de regulação, demonstram que a ação dos retinóides é mediada por uma via múltipla, com complexos resultados na ativação ou inibição de um largo espectro de genes. Entretanto, seu mecanismo de ação, em diversas condições patológicas, ainda é desconhecido, já que apenas o conceito dos receptores nucleares não explica inteiramente a ampla gama de efeitos biológicos relacionadas aos retinóides.²

Farmacocinética

Encontrado atualmente para venda no Brasil sob a dosagem de 10mg e 20mg, é administrado por via oral. Em jejum, apresenta biodisponibilidade de 20%, mas pode chegar até 40% se ingerida com alimentos, por possuir característica lipofílica.¹⁴ A substância é detectada no sangue após 30 minutos, sua concentração máxima é

obtida entre 1h a 4h após o uso; e 99%, é transportada ligada a albumina sérica. A meia-vida se encontra entre 7 a 39 horas e, por ser uma droga de dosagem cumulativa, se estabelece através de administrações repetidas.

O principal metabólito é a 4-oxo-isotretinoína, que se encontra no plasma em uma concentração 2-4 vezes maior que a isotretinoína, aproximadamente, 6 horas após uma única dose. É submetida ao metabolismo de primeira passagem no fígado e metabolizada pelo citocromo P450, parte de seus metabólitos são eliminados pelas fezes; e parte será filtrada pelos rins, e eliminados na urina.⁹

A isotretinoína atravessa a barreira placentária e sua alta teratogenicidade é explicada por esse fato. A droga desaparece do soro e da pele em, aproximadamente, 14 a 30 dias, após termino da terapia.¹⁵

Interações medicamentosas

A isotretinoína pode apresentar algumas interações medicamentosas, dentre elas, destacam-se a diminuição dos níveis séricos, via CYP3A4, da carbamazepina, rifampicina, rifambutina, fenitoína e fenobarbital e, também, por essa via, podem aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina e diminuir os níveis de contraceptivos à base de progesterona. A utilização simultânea da droga com o etanol é dose dependente e deve ser evitada em grandes quantidades, já que ocorre sinergismo para efeitos hepatotóxicos e hipertrigliceridemia, e possível reação semelhante à do dissulfiran. Além disso, pode acarretar, em maior risco, surgimento de pseudotumor cerebral em associação com antibióticos da classe das tetraciclinas. Pode ocorrer a elevação dos níveis de lipídios séricos com corticóides e estrógenos; e potencialização dos efeitos hepatotóxicos com metotrexate.¹² Convém ressaltar que, a utilização de vitamina A, durante o tratamento com isotretinoína, deve ser evitada, com o objetivo de prevenir os efeitos tóxicos decorrentes da hipervitaminose.

Ficha técnica

A medicação pertence à lista C2 de Substâncias Retinóicas da Portaria 344/1998, estando sujeita a sua prescrição em Receituário de Controle Especial em duas vias. Além disso, é necessário para pacientes do sexo feminino menores de 55 anos de idade, o preenchimento e assinatura pelo médico, e pelo paciente, do termo de conhecimentos de risco e consentimento pós-informação,¹⁶ já que é categoria X na gravidez (uso proscrito), e o uso na lactação é inseguro, apresentando alto risco. Ressalta-se, ainda, que não há estudos que comprovem a segurança na população pediátrica.¹⁷ Fazem parte da lista de contra indicações ao uso da droga a insuficiência hepática, hipervitaminose A preexistente, uso concomitante de tetraciclina e derivados, valores lipídicos sanguíneos excessivamente elevados e hipersensibilidade aos componentes, além das já citadas gravidez e lactação.¹²

O prescritor deve sempre, ao iniciar o tratamento com a isotretinoína, solicitar a todos os pacientes, os seguintes exames laboratoriais: dosagem de enzimas hepáticas (TGO e TGP), Fosfatase Alcalina, Colesterol Total, Triglicérides, Glicemia, Hemograma completo, Contagem de Plaquetas e Creatinina Fosfoquinase, esses devem ser monitorados em vigência do tratamento. Ademais, toda paciente em idade fértil deverá realizar teste gestacional antes de iniciar o tratamento, que deverá ser repetido mensalmente no 2º/3º dia do ciclo menstrual, além da utilização de dois métodos contraceptivos. A monitoração dos pacientes que fazem uso do medicamento deverá ser constante.¹⁸

Efeitos colaterais do uso da isotretinoína

Com uso do retinóide, efeitos colaterais podem aparecer, os quais são dependentes da dose, previsíveis na maioria dos casos e reversíveis, exceto para teratogenicidade.⁷ Pode-se destacar, os já esperados, ressecamento de lábios, pele

e mucosa, que ocorre em cerca de 99% dos casos, visto que a diminuição da produção de sebo faz parte da farmacodinâmica da isotretinoína. Outros, usuais, são o ressecamento da mucosa nasal e a xerostomia, que ocorrem em torno de 50 a 40 % dos casos, e podem precipitar a ocorrência de epistaxe. Embora menos frequentes, queixas oftalmológicas, como xeroftalmia e blefarconjuntivite, ocorrem em 25% dos casos, mas comumente são controlados com o uso de colírios lubrificantes.¹⁹

Outrossim, podem ocorrer dermatite asteatósica, prurido e descamação da epiderme, sendo importante evitar qualquer procedimento de recapeamento da pele durante o tratamento, a fim de prevenir irritação cutânea e, posterior, surgimento de cicatrizes. O eflúvio telógeno também é capaz de surgir em torno de 25% dos casos, mas tende a regredir após o término do tratamento. São descritos, ainda, alterações laboratoriais como elevação de enzimas hepáticas, aumento de colesterol, triglicérides e resistência insulínica, logo esses parâmetros devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento para que seja possível a monitorização e acompanhamento pelo médico assistente.¹⁹

Além disso, é importante realizar a triagem inicial da alteração do humor, psicose, agressão e ideação suicida, já que a relação entre a isotretinoína e doenças psiquiátricas ainda é um fator bastante controverso na literatura.²⁰ Por fim, a teratogênese, um dos efeitos adversos mais temidos, já que a medicação atravessa a barreira placentária e possui potencial documentado de gerar deficiências congênitas graves no feto (malformações craniofaciais, cardíacas, tímica e do sistema nervoso central), à vista disso exige a imperiosa necessidade de acompanhamento médico.²¹

Uso off-label

Ainda sem tradução oficial para o português, usa-se o termo *off-label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula, ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no país, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Esse tipo de uso é justificado quando há estudos

comparativos mostrando uma vantagem em eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes, como ocorre com a isotretinoína.²²

A prescrição *off-label* é geralmente legal e considerada lícita, já que o médico deve ter autonomia para indicar o melhor tratamento para o paciente. Mas, o primordial, para este tipo de prescrição, é a informação e o consentimento do paciente. No entanto, a promoção desses usos, realizada pelo fabricante não é permitida.

A vivência clínica, e a descoberta de sua ação em sítios, não estudados anteriormente, pode levar essas drogas a fazer parte de protocolos para novos tratamentos farmacológicos.²³ Já que, nem sempre, o tratamento convencional é eficaz para todos os pacientes.

Rosácea

A rosácea é uma patologia inflamatória crônica corriqueira, que acomete, sobretudo, mulheres com idade entre 30-40 anos.⁶ Casos recalcitrantes têm sido tratados satisfatoriamente com isotretinoína oral em baixas doses. Apresenta significativa melhora, principalmente em lesões pustulosas.² Seu uso para rosácea grave foi inicialmente relatado em 1981, em um estudo alemão, que demonstrou eficácia e períodos mais longos de remissão, quando comparados com tratamentos usuais.⁷

Um estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado incluiu 573 pacientes com rosácea pápulo-pustular e fimatosa comparando diferentes doses, com a doxiciclina, por 14 dias e, depois, com placebo. Após 12 semanas, a dose mais baixa apresentou-se mais eficiente que o placebo, demonstrando eficácia igual, ou maior do que, a doxiciclina, medicação rotineiramente utilizada nessa patologia, (redução de 90% contra 83% de lesões) e menos efeitos colaterais.²⁴

Ademais, é eficaz, também, no tratamento da rosácea fulminante, uma doença rara e altamente inflamatória, que possui início abrupto, com presença de pápulas, pústulas, nódulos conglomerados, dolorosos, com eritema vermelho-cianótico e predomínio na região centrofacial, com drenagem de secreção seropurulenta.²⁵ Logo, a isotretinoína, associada a prednisona, é o tratamento de escolha. A dose diária inicial de 0,2 a 0,5 mg/kg é recomendada, aumentando para 0,5 a 1 mg/kg por três a quatro meses. Por afetar o rosto, a rosácea tem um impacto negativo na qualidade de vida, e seu controle traz benefícios emocionais, sociais e profissionais para os pacientes.

Pitiríase rubra pilar

Pitiríase rubra pilar é uma rara desordem papuloescamosa crônica, não possui etiologia definida, e seus tratamentos baseiam-se em relatos de casos e estudos retrospectivos com casuística reduzida, pois sua raridade torna as pesquisas randomizadas de difícil realização. Alguns fatores sugerem que o metabolismo da vitamina A esteja envolvido com sua patogenia.²⁶ Sua terapêutica é difícil e inclui diversas classes medicamentosas, incluindo os retinóides. A isotretinoína tem seu uso relatado desde o ano 1980, apresentando bons resultados. Alguns autores a sugerem como droga de escolha, seguido pelo metotrexato e imunobiológicos. No entanto, por necessitar de uma abordagem de longa data, é importante incluir uma conduta multimodal, enfatizando o cuidado da pele com potentes emolientes. Além disso, nos casos que evoluem para eritrodermia, deve ser considerado o uso de corticoide.

Alopécia fibrosante frontal

A alopecia frontal fibrosante é uma forma de alopecia cicatricial progressiva, marcada por um infiltrado liquenóide na histologia,²⁷ apresentando recessão progressiva gradual da porção frontotemporal da linha do cabelo, ocorrendo em

qualquer lugar de 0,4 a 1,7 mm por mês, é mais comumente encontrada em mulheres na pós-menopausa e está aumentando sua prevalência. Além da perda de cabelo, outras características associadas a essa condição incluem uma faixa de pele fina e cicatrizada com vasos distintos, pelos esparsos e solitários fios de cabelo, e ocorre, ainda, eritema perifolicular com fibrose circundante. Pápulas faciais são um achado sincrônico nos pacientes, com efeitos profundos na aparência.⁵

A patogênese dessas lesões não é totalmente compreendida e, atualmente, não há tratamentos estabelecidos; no entanto, as teorias envolvem inflamação dos folículos pilosos, glândulas sebáceas dilatadas ou aumentadas; ou uma combinação das duas. O mecanismo de ação da isotretinoína na estabilização da queda de cabelo e na redução da inflamação na alopecia frontal fibrosante não é claramente compreendido, mas foi proposto que normaliza a expressão do antígeno dos queratinócitos foliculares e reduz o infiltrado celular inflamatório.⁵ Assim, a medicação, em estudo, pode ser um promissor tratamento. No entanto, ainda são necessários mais estudos.

Hidradenite supurativa

A hidradenite supurativa é uma doença inflamatória crônica com oclusão dos folículos pilosos, e secundária a disfunção da glândula apócrina. Caracteriza-se por fistulas, abscessos e cicatrizes frequentes, principalmente em áreas intertriginosas, acometendo principalmente o sexo feminino.

Seu tratamento adequado é de extrema importância devido à cronicidade e às diversas alterações psicológicas que os pacientes apresentam.²⁸ Dessa forma, o uso de isotretinoína, isoladamente ou em associação com outros tratamentos, foi mencionado na literatura, com resultados variáveis, e concluiu, majoritariamente, que esta droga é uma boa opção para reduzir lesões, facilitando, assim, a cirurgia, a qual é o tratamento definitivo da doença. Além disso, nos casos mais leves, pode ser usada para prevenir a progressão da doença, em associação com a espironolactona.⁷

Ceratose actínica e câncer de pele não melanoma

A radiação ultravioleta é o principal fator envolvido na patogênese da ceratose actínica, por meio da mutação do gene P53. Apresentam-se como máculas, pápulas ou placas hiperqueratóticas sobre uma base eritematosa, principalmente em áreas fotoexpostas. Podem ser hipercromicas e demonstram variados níveis de infiltração. No início, se apresentam de forma mais tangível do que visível, e, quando em maior número, podem fazer parte do campo de cancerização. Este representa uma região de pele cronicamente exposta ao sol, onde são encontradas lesões e sinais cutâneos de fotodano, resultando em displasias queratinocíticas intraepiteliais, com potencial de malignidade.²⁹ Os cânceres cutâneos, do tipo não melanoma, são as neoplasias malignas mais comuns, dentre eles, destacam-se o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, que representam cerca de 95% dessas neoplasias, o que os torna um crescente problema para a saúde pública mundial, devido a suas prevalências cada vez maiores.³⁰

O retinóide oral melhora o quadro clínico, histológico e parâmetros imunohistoquímicos da cancerização de campo, podendo ser utilizada para prevenção e tratamento. Seu mecanismo de ação não é bem definido, no entanto, é conhecida por sua ação antiproliferativa e anti-apoptótica. Também regula a diferenciação de queratinócitos, apoptose e interfere com o início do tumor, regulando os proto-oncogenes, e alterando a expressão de P53 e caspases pró-apoptóticas.⁷

Ademais, pode ser utilizada, também, na prevenção de neoplasias de pele não melanoma (quando apresentam-se mais que 5 vezes ao ano), em múltiplas ceratoses actínicas, ceratoacantomas eruptivos ou em pacientes imunossuprimidos, em casos de xeroderma pigmentoso, e ainda em exposição à fototerapia crônica e epidermodisplasia verruciforme.⁷

3 – OBJETIVOS

3.1) Gerais:

O presente trabalho tem como objetivo geral avaliar os benefícios clínicos da terapêutica com a isotretinoína oral em outras patologias, além da sua indicação clássica e mais conhecida, e estimar o conhecimento dos possíveis prescritores a cerca desta.

3.2) Específicos:

3.2.1) Revisar o mecanismo de ação da isotretinoína, assim como atualizar seus possíveis eventos adverso;

3.2.2) Discutir e conjecturar os benefícios clínicos da isotretinoína, como uma nova opção terapêutica nas patologias discutidas;

3.2.3) Analisar quais participantes da pesquisa, fizeram uso da droga e o motivo;

3.2.4) Mensurar o saber dos prescritores sobre suas aplicações que não constam na bula;

3.2.5) Considerar os fatores limitantes, à prescrição da droga, pelo ponto de vista dos médicos, além de avaliar o conhecimento a respeito dos seus reais efeitos adversos por esse grupo;

3.2.6) Estimar o interesse da população, em estudo, em adquirir maior conhecimento em relação ao tema, e ressaltar, por meio da literatura, os benefícios que estes podem gerar aos pacientes.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica não sistemática sobre o tema, a partir de plataformas de revistas acadêmicas científicas: Uptodate®, PubMed (*National Library of Medicine*), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Anais Brasileiros de Dermatologia, estes disponíveis *on-line*, em adjunto com o livro Azulay Dermatologia, uma das principais referências da área dermatológica no Brasil e utilizada, também, a bula oficial da medicação fornecida pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Em vista disso, foram reunidos e comparados as diferentes informações encontradas nas fontes de consulta e listado os principais usos *off-label* da isotretinoína, que apresentaram resultados comprovados na maiorias das pesquisas como uma promissora forma de tratamento.

O estudo englobou, também, os aspectos limitantes para o uso da medicação, como o fato de ainda não haver regulação desses usos e, por isso, não constam nas indicações clínicas do fabricante.² Foram incluídas 31 referências bibliográficas, dentre elas, 29 artigos publicados entre janeiro de 1980 a outubro de 2020, livro na área de dermatologia e a bula da medicação. A escolha compreendeu um longo período entre as publicações, para, assim, ser possível avaliar a evolução das indicações terapêuticas por qual passou a substância em estudo. Foram incluídos textos que estavam disponíveis em plataformas *on-line*, redigidos em diferentes países, evidenciando a relevância do tema em diversos lugares do continente, com predominância na área dermatológica como base dos estudos. Excepcionando artigos que abordavam o uso da isotretinoína somente em casos de acne e os que limitam sua utilização ao uso estético.

Com o intuito de complementar os conhecimentos acerca dos usos da isotretinoína, foi realizada uma pesquisa, apresentando, como público alvo, médicos e estudantes de medicina. Esta, desempenhada por meio da plataforma “Formulários Google” e difundida por meio de Redes sociais (*Facebook e Whats App*), no período entre 8 de julho até 1 de setembro do ano de 2020. Na referida, foi questionado sobre quais integrantes haviam utilizado a substância e, destes, quais interromperam o

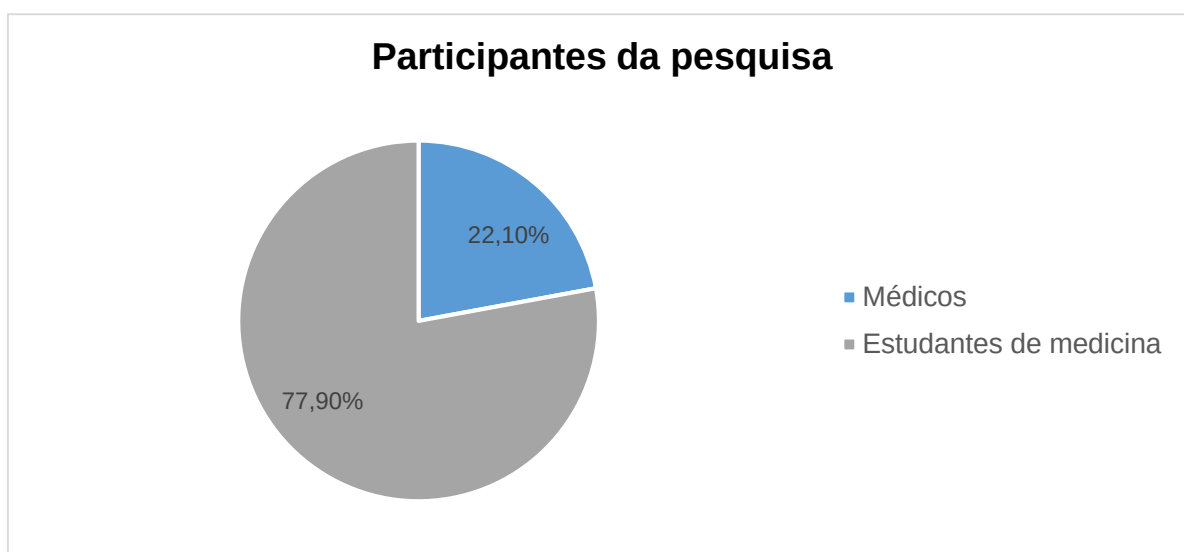
tratamento devido aos efeitos colaterais. Ademais, foi questionado o interesse dos participantes sobre as novas facetas de utilização da droga em estudo.

Descritores: Isotretinoína, Isotretinoína *off-label*, Rosácea, Retinóides, Campo de cancerização, Ceratose actínica, Efeitos adversos na isotretinoína, Pitiríase rubra pilar, Alopecia fibrosante frontal, Hidradenite supurativa.

5 – RESULTADOS

Foram analisados 308 participantes, dos quais 77,9% (N=240) eram estudantes de medicina e 22,1% (N=68) médicos. Cerca de 22% das pessoas já haviam feito o uso da isotretinoína, e destes, 90% com a finalidade de tratar a acne.

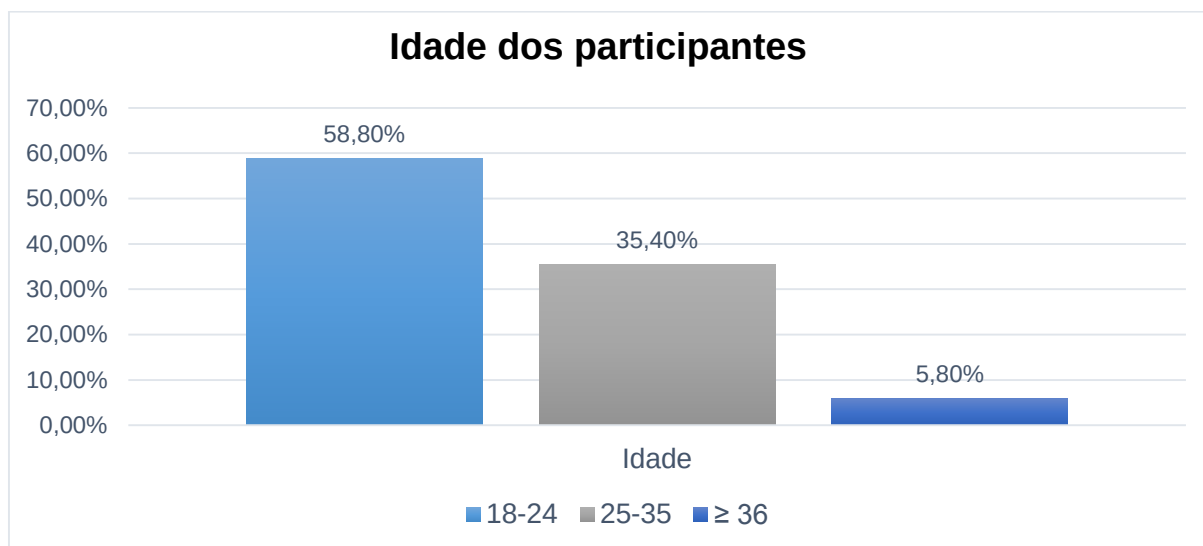
Gráfico 1 - Grupos de profissionais de saúde formados ou em formação participantes da pesquisa.



Fonte: Elaborado pelas próprias autoras.

A faixa etária foi dividida entre 18-24 (58,8%), 25-35 (35,4%) e ≥ 36 anos (5,8%), mostrando maior predomínio de indivíduos jovens.

Gráfico 2 - Faixa etária do público participante da pesquisa.

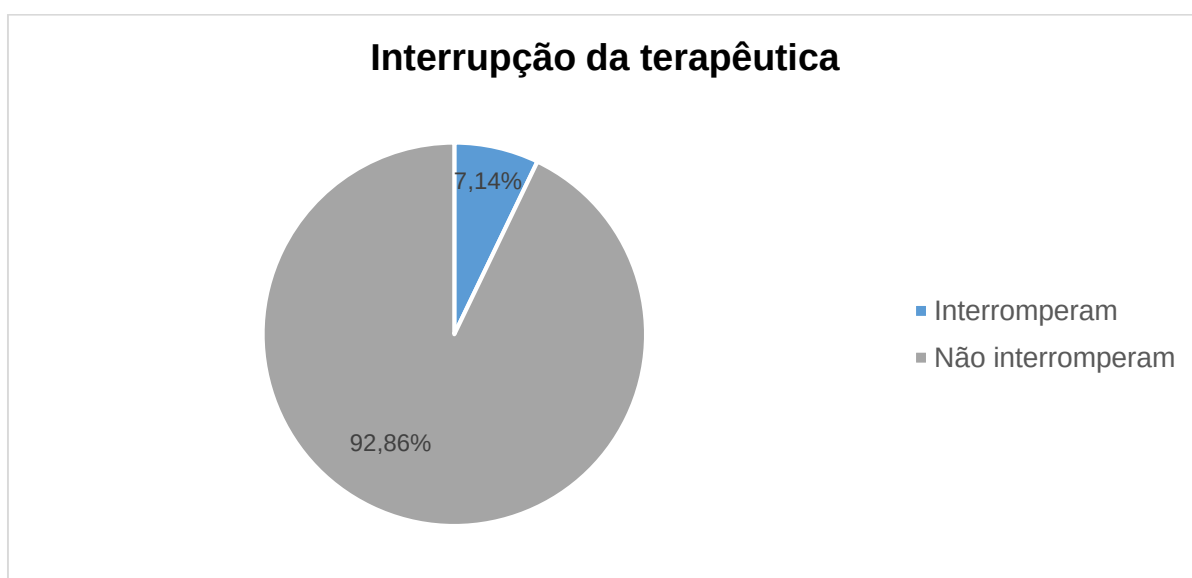


Fonte: Elaborado pelas próprias autoras.

Apenas 3,2% não conheciam a droga em estudo, demonstrando a popularidade da mesma.

Dos pacientes tratados, 95,7% relatam ter apresentado efeitos colaterais, porém, destes, 29,8% apresentaram ressecamento, o que não classifica-se como adversidade da substância, pois é o resultado esperado, visto que o mecanismo de ação do medicamento se baseia na atrofia das glândulas produtoras sebo. Apesar de a maioria dos usuários terem apresentado sintomas indesejados, a interrupção da terapêutica foi baixa, já que 7,14% (N=5) cessaram seu uso antes do término do tratamento.

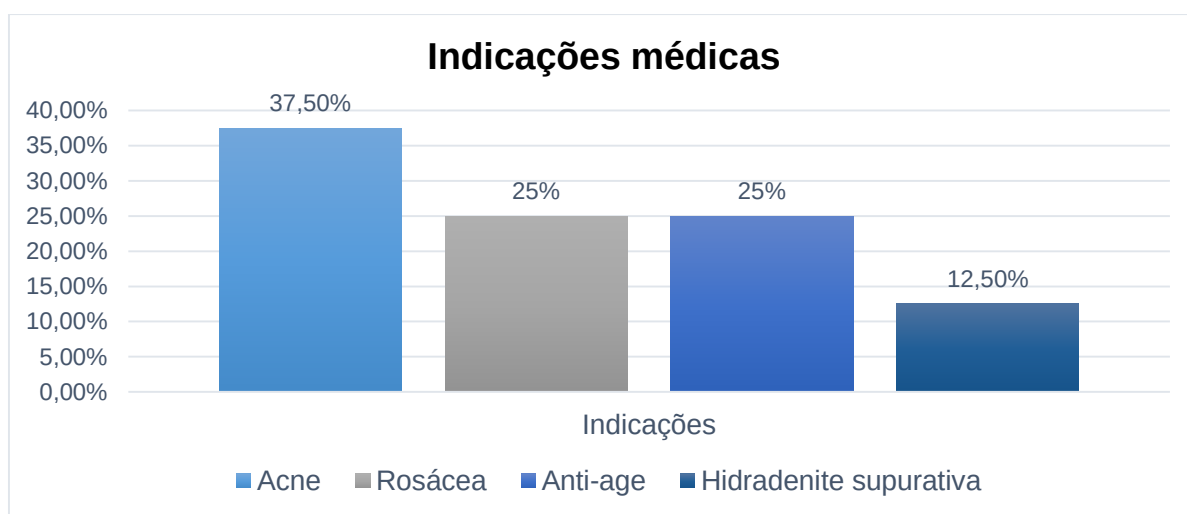
Gráfico 3 - Público participante da pesquisa e usuários da isotretinoína que interromperam o tratamento.



Fonte: Elaborado pelas próprias autoras.

Apenas 8,82% dos médicos já receitaram a medicação em estudo, os quais apresentaram a acne como principal indicação (37,5%), seguido pela rosácea (25%) e *anti-age* (25%), e em menor frequência, a hidradenite supurativa (12,5%). Além disso, 2,94% dos médicos já encaminharam o paciente ao especialista, para que a medicação fosse por ele prescrita.

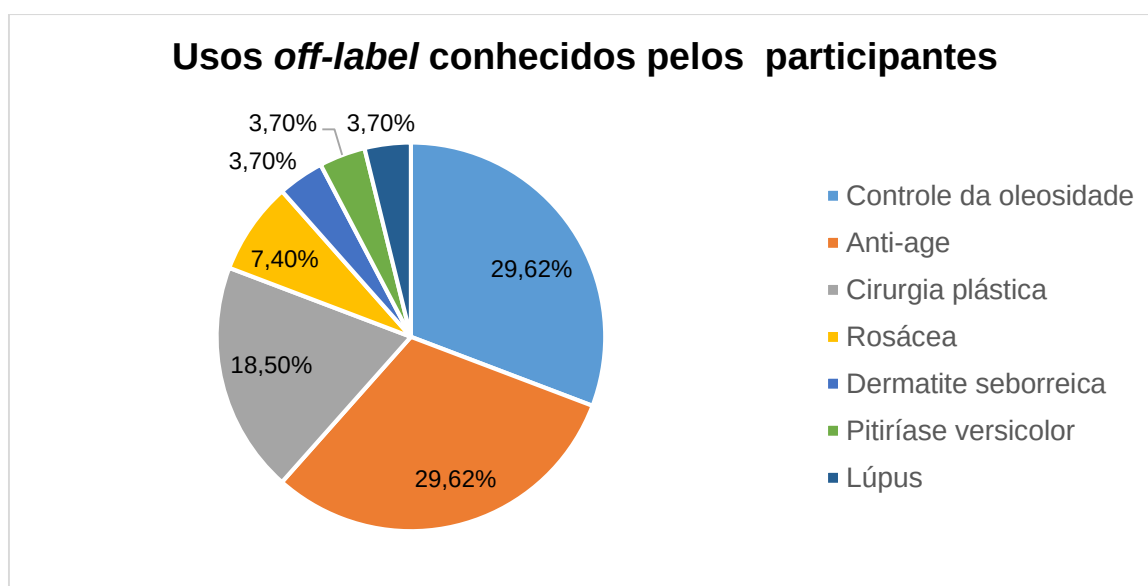
Gráfico 4 - Indicações para a prescrição da isotretinoína pelos médicos participantes da pesquisa.



Fonte: Elaborado pelas próprias autoras.

Em se tratando dos usos *off-label* da isotretinoína, 8,7% dos participantes conheciam suas aplicações. As mais citadas foram o controle da seborreia (29,62%), *anti-age* (29,62%), usos relacionados ao pré e pós operatório de cirurgias plásticas (18,50%), rosácea (7,40%), hiperplasia sebácea (3,70%), pitíriase versicolor (3,70%), dermatite seborreica (3,70%) e lúpus eritematoso sistêmico (3,70%).

Gráfico 5 - Indicações *off-label* da isotretinoína conhecidas pelo público participante da pesquisa.



Fonte: Elaborado pelas próprias autoras.

Ademais, 91% dos membros da pesquisa afirmaram ter interesse em expandir seus conhecimentos sobre as novas facetas de utilização da isotretinoína.

6 – DISCUSSÃO

A população estudada é composta de 308 indivíduos, dentre eles, médicos e estudantes de medicina. O critério de inclusão visou avaliar o conhecimento do grupo que possui conhecimento técnico para prescrever e difundir informação baseada em evidências, mesmo quando apresenta-se *off-label*. A maioria dos participantes possuem idade entre 18 e 24 anos e são estudantes de medicina, o que, possivelmente, é reflexo do meio em que a pesquisa foi divulgada (as redes sociais). O universo da pesquisa foi limitado por ter sido realizado em período de isolamento social, mas, as redes, são veículos bastante utilizadas pelo público jovem.

Com relação ao conhecido sobre a medicação em estudo, 96,8% dos participantes o dispõem. 22,72% já utilizaram a droga e, destas, 90% com a finalidade de tratar a acne. Logo, observa-se que, apesar de bastante popular, as informações, acerca desta, ainda são superficiais, visto o baixo percentual de uso além do mais comum, e que consta na bula. Fato este, que demonstra uma possível negligência com medicações de uso difundido, em razão de acreditar-se já possuir as informações necessárias, havendo menos busca ativa sobre as diferentes facetas e novas descobertas.

Um assunto bastante debatido sobre a droga, são seus efeitos colaterais, o que de fato obteve bastante relevância na pesquisa, visto que 95,7% relataram já ter apresentado tais efeitos. No entanto, destes, 29,8% relataram ter observado apenas ressecamento, o que reforça o baixo conhecimento sobre o assunto, já que o principal mecanismo de ação da isotretinoína se baseia na ligação ribossômica e síntese de proteínas que irão acarretar a redução da produção de sebo.¹³ Dessa forma, apesar de ser um efeito colateral, este já é esperado, estando presente em 99% dos usuários. Efeito, este, que deve ser alertado ao se iniciar o tratamento. Além disso, cabe ressaltar que, se fossem prescritas junto a medicação, terapias coadjuvantes para evitar o ressecamento, como o uso de cremes hidratantes, colírios lubrificantes e

regeneradores labiais, essas queixas poderiam ser minimizadas reduzindo-se, assim, a quantidade de usuários que relatam esses efeitos. Por isso a importância dos prescritores estarem atentos as reações já presumidas.

Os participantes que necessitaram interromper o tratamento correspondem a 7,14%, no entanto, parte não informaram o motivo, logo, pode se questionar se a causa da interrupção foi, de fato, um efeito adverso ou fatores externos como econômicos, psicosociais e falta de orientação.

Foi interrogado, aos profissionais formados, sobre quais destes já haviam prescrito a droga, resultando em um total de 8,82%. Porém 2,94% relataram já ter encaminhado o paciente a um especialista, para que este a receitasse. A baixa porcentagem possibilita a contestação do motivo pelo qual a isotretinoína é pouco indicada pela população em estudo, e indaga-se se poderia ser explicada pelo medo dos seus efeitos, falta de conhecimento ou conceito prévio de alguns profissionais com fundamentos antigos sobre o assunto, quando a medicação era associada a falta de segurança. Abordado, também, a respeito das indicações, 37,5% delas foram para o tratamento da acne, 25% para rosácea e 25% como *anti-age* e 12,5% para hidradenite supurativa. Apesar de a maior parte representar o tratamento da acne, as indicações *off-label* assumem porcentagem significativa, demonstrando seu potencial de relevância na prescrição médica.

Ao se analisar os usos *off-label* da medicação, 91,3% afirmaram não possuir conhecimento sobre, fato este que diverge da educação médica preconizada atualmente pelas diretrizes curriculares nacionais.³¹ Estas baseiam-se no ensino de competências, para que o profissional tenha o domínio suficiente nas diversas áreas, e o atendimento primário seja resolutivo; logo o encaminhamento para o especialista ocorrerá em circunstâncias adequadas. Dentre os que conheciam suas aplicações não presentes na bula (8,7%), a maior parte (29,6%), informou sobre seu uso para o controle da oleosidade e em igual porcentagem o uso *anti-age*; 18,5% ressaltou sua

aplicabilidade em pré e pós operatório de cirurgias plásticas; 7,4% para rosácea e se dividindo em igual porcentagem (3,7%) relataram a respeito da sua utilidade no tratamento de dermatite seborreica, hiperplasia sebácea, pitíriase versicolor e lúpus eritematoso sistêmico. O *anti-age*, bastante citado pelos participantes, não atingiu prioritária abordagem no trabalho devido suas características limitadas ao âmbito estético. Entretanto, outras indicações assumem porcentagem significativas, demonstrando sua relevância nas prescrições médicas. Dessa forma, é possível considerar a sucessão de aplicabilidades referentes a isotretinoína, além das que foram relatadas no presente trabalho, de igual importância, e as que não são mencionadas pelos entrevistados.

Por fim, foi questionado sobre o interesse acerca dos usos *off-label* da medicação, na qual 91% dos membros da pesquisa relatam ter interesse em expandir seus conhecimentos sobre, ressaltando-se, assim a relevância de propagar indicações já citadas e estudadas há mais de 35 anos, porém, ainda, pouco difundido.

7 – CONCLUSÃO

É notável a importância de atentar-se às novas possibilidades terapêuticas para as diversas patologias com as quais lidam os Profissionais da Saúde. Desta forma, foi avaliada a importância do conhecimento acerca da isotretinoína, uma droga antiga e que possui índices de segurança já conhecidos, além de seus usos *off-label* relatados desde 1982. Tal substância consiste em uma nova opção de tratamento para diversas afecções citadas, no trabalho, como rosácea, ptíriase, hidradenite supurativa, alopecia fibrosante frontal e ceratose actínica, as quais já foram relatadas em amplos estudos, além das que ainda estão em pesquisa. A terapêutica deve ser guiada por profissionais que saibam administrar a droga a fim de instruir e minimizar seus efeitos colaterais.

A partir da pesquisa realizada com Profissionais da Saúde concluímos que a desconstrução de alguns conceitos prévios e desinformações a respeito da substância, que apresenta potencial de facilitar as prescrições e melhorar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Uma maior abrangência na divulgação do tema deste trabalho, para as diversas especialidades, poderá beneficiar a indicação dos possíveis tratamentos. O percentual de médicos participantes da pesquisa, que já receitaram o medicamento para usos além da acne, foi pouco significativo, no entanto, o interesse em adquirir conhecimentos sobre o assunto mostrou-se expressivo.

Além disso, apesar de os estudos sobre a droga estarem em constante ascendência, poucos são os que versam sobre seu conhecimento pelos profissionais que a podem receitar, logo, recomendamos que mais pesquisas sejam realizadas a fim de se entender e atuar nos motivos que acarretam sua subprescrição em patologias para as quais tem comprovada eficácia e conveniência.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DINIZ, Danielle Guimarães Almeida; LIMA, Eliana Martins; ANTONIOSI FILHO, Nelson Roberto. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo , v. 38, n. 4, p. 415-430, Dec. 2002.
2. FONSECA, R. M. R. Efeitos clínicos e histológicos da isotretinoína oral no fotoenvelhecimento. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2009.
3. NICKLE, Steven Brandon et al. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. The Journal of clinical and aesthetic dermatology vol. 7,4 (2014).
4. BRITO, Maria de Fátima de Medeiros et al . Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro , v. 85, n. 3, p. 331-337, June 2011.
5. PHAM, Christine T et al. Therapeutic response of facial papules and inflammation in frontal fibrosing alopecia to low-dose oral isotretinoin. JAAD case reports vol. 6,5 453-456. 30 Apr. 2020.
6. RABELLO-FONSECA, R. O. M. et al. Isotretinoína oral: Uso em dermatologia. Trabalhos da sociedade portuguesa de dermatologia e venereologia: subtítulo da revista, Lisboa, v. 64, n. 3, p. 309-325, jun./2005.
7. Bagatin E, Costa CS, Rocha MA, Picosse FR, Kamamoto CS, Pirmez R, et al. Brazilian Society of Dermatology consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology. An Bras Dermatol. 2020.

8. IANHEZ, Mayra. Isotretinoína oral em dose baixa versus tretinoína tópica na prevenção de queratoses actínicas em pacientes imunocompetentes: estudo clínico randomizado e comparativo. 2016. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2016.
9. CAJUEIRO, Elky de Souza et al. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v. 7, ed. 1, 4 jan. 2014.
10. Katz RA. Treatment of Acanthosis Nigricans With Oral Isotretinoin. Arch Dermatol. 1980;116(1):110–111. doi:10.1001/archderm.1980.01640250112027
11. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. Drugs. 1984 Jul;28(1):6-37. DOI: 10.2165/00003495-198428010-00002.
12. ISOTRETINOÍNA. Farm. Resp.: Fernanda Cerveira Ribeiro CRF-SP nº 37.702, BL Indústria Ótica Ltda. Alameda Capovilla, 109 - Indaiatuba – SP. Bula de remédio.
13. Azulay DR, Nakamura RC. Retinóides. In: Azulay Dr, Azulay RD, editors. Compêndio de Dermatologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 596-606.
14. DINIZ, LIMA, FILHO, 2002; FOX; MERK; BICKERS, 2006; apud VALADARES, RIBEIRO, BERNARDES, 2012, p. 23
15. AKYOL, Melih; OZÇELIK, Sedat. Non-Acne Dermatologic Indications for Systemic Isotretinoin. American journal of clinical dermatology, [S. l.], v. 6, p. 84-175, 1 fev. 2005.
16. SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado; BAGATIN, Edileia. Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro , v. 83, n. 4, p. 361-367, Aug. 2008

17. MICROMEDEX SOLUTIONS®. Isotretinoin. Truven Health Analytics. Greenwood Village, Colorado, Estados Unidos da America.
18. Portaria CVS nº 10: isotretinoína (comercialização e controle) - Diário Oficial do Estado; Poder Executivo, São Paulo, SP, n.104, 04 jun. 2003. Seção 1, p.22-3
19. Brito MFM, Pessoa IS, Galindo JCS, Rosendo LHPM, Santos JB. Avaliação dos efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais em pacientes com acne vulgar tratados com isotretinoína oral. *An Bras Dermatol*. 2010;85(3):331-7.
20. PILLE, Hannah D. et al. Isotretinoína. StatPearls Publishing, Treasure Island Florida, Janeiro 2020.
21. AlGhamdi KM, Khurram H, Asiri YA, Mandil A. Dermatologists' level of compliance with the prescription guidelines of isotretinoin for females of childbearing potential. *Int J Dermatol*. 2011;50(9):1094-1098. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.04875.x
22. MINISTERIO DA SAUDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade?. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.46, n.2 [cited 2020-10-28], pp.395-397.
23. GONZALEZ VAZQUEZ, Carmen; LOPEZ GUZMAN, José. Medicamentos off-label: cuestiones terminológicas y conceptuales. *Index Enferm*, Granada , v. 26, n. 4, p. 292-294, dic. 2017.
24. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea --- doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:505---15

- 25.Coutinho JC, Westphal, DC, Lobato LC, Schettini APM, Santos M. Rosácea fulminante: apresentação clínica incomum de rosácea. An Bras Dermatol. 2016;91(5 Supl 1):S151-3.
- 26.Franzotti AM, Avelar JCD, Cardoso TA, Pires MC, Vidigal MR. Pitiríase rubra pilar e hipotireoidismo. An Bras Dermatol. 2014;89(3):499-502.
- 27.SMIDARLE, Débora Nathália; SEIDL, Mauren; SILVA, Roberta Castilhos da. Alopecia frontal fibrosante: relato de caso. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro , v. 85, n. 6, p. 879-882, Dec. 2010.
- 28.Andrade TCPC, Vieira BC, Oliveira AMN, Martins TY, Santiago TM, Martelli ACC. Hidradenite supurativa: estudo epidemiológico dos casos diagnosticados em unidade de referência em dermatologia em Bauru-SP de 2005 a 2015. An Bras Dermatol. 2017;92(2):197-200.
- 29.Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2019;94:637-57
- 30.Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. An Bras Dermatol. 2006;81(5):405-19.
- 31.GONTIJO, Eliane Dias et al. Matriz de competências essenciais para a formação e avaliação de desempenho de estudantes de medicina. Rev. bras. educ. med. Rio de Janeiro , v. 37, n. 4, p. 526-539, Dec.2013 .

9 – APÊNDICE

Questionário

Isotretinoína: novas facetas de utilização.

1 - Você é médico ou estudante de medicina?

2 - Qual sua idade?

3 - Você conhece a isotretinoína (Roacutan)?

4 - Já fez uso? Se sim, por qual motivo?

5 - Apresentou efeitos colaterais? Estes o fizeram interromper o tratamento?

6 - Já receitou para algum paciente? Qual indicação? (Somente médicos)

7 - Conhece seus usos *off-label*? Se sim quais?

8 - Tem interesse em conhecer?